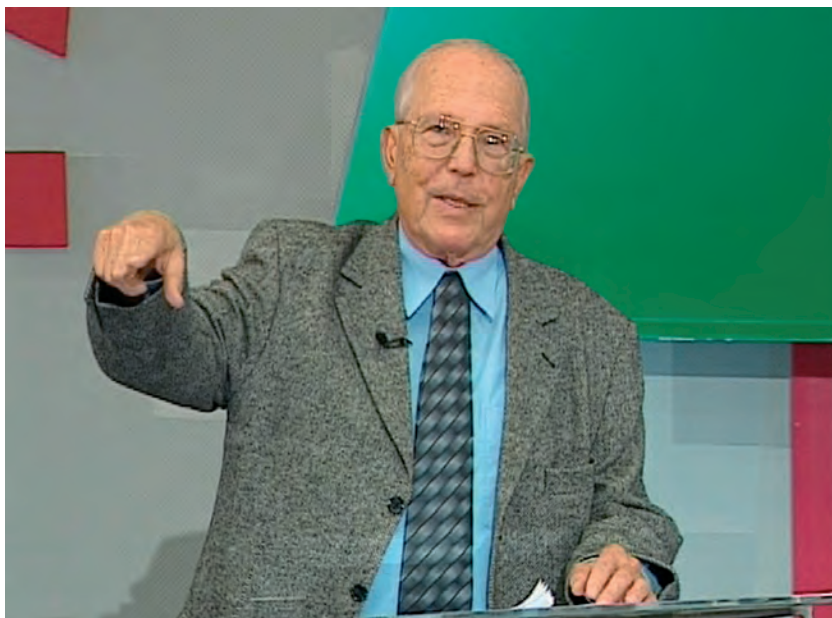


SZÁNTAY CSABA

Gyógyszereink és a szimmetria



Szántay Csaba
vegéssz mérnök
az MTA rendes tagja

A 2001. évi kémiai Nobel-díjat megosztva két amerikai és egy japán kutató kapta a királis szintézisek területén végzett munkájukért. A királis szó a görög *kheir* szóból származik, melynek jelentése: kéz. A bal kezünk és a jobb kezünk úgy viszonylik egymáshoz, mint kép a tükörképéhez. Az élőlényeket felépítő molekulák túlnyomórészt ilyen szimmetriatulajdonságokkal rendelkeznek, azaz királisak. Bár a kép és a vele fedésbe nem hozható tükörkép-változat mindössze egyetlen tulajdonságban különbözik, a természetben mégis majdnem kizárólag csak az egyik forma fordul elő. Ezért egy gyógyszer biológiai hatása nagymértékben függhet attól, hogy az élő testbe a képet vagy a tükörképet visszük-e be, ez akár élet vagy halál kérdése is lehet. Amikor mesterségesen állítunk elő valamilyen királis anyagot, akkor a kép és tükörkép pontosan egyforma arányban képződik. A szerves kémia régi célja, hogy olyan előállítási módszereket keressen, amelyek kívánság szerint a képet vagy a tükörképet hozzák létre. Ilyen eljárások alapján ma az ipar már sok milliárd dollár értékben állít elő olyan gyógyszereket, amelyek kizárólag az egyik formát tartalmazzák.

1928-ban született Salgótarjánban. 1950-ben diplomázott a Budapesti Műszaki Egyetem Vegéssz mérnöki Karán. 1956-tól a kémiatudomány kandidátusa, 1965-ben akadémiai doktora lett, 1970-től az MTA levelező, 1982-től rendes tagja.

Pályáját 1950-ben a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén kezdte mint kutató és oktató, 1967-től egyetemi tanár, 1978 és 1994 között tanszékvezető.

Tudományos munkássága a biológiailag aktív természetes szerves anyagok szintéziséhez kapcsolódik. Ezen a területen tevékenykedett 1964-ben Franciaországban a CNRS kutatóközpontjában, majd 1965–1966-ban a New York-i Állami Egyetemen. 1976-tól az MTA Központi Kémiai Kutatóintézet hasonló profilú osztályának vezetője.

Számos magyar gyógyszeripari találmány, többek között a Cavinton gyógyszer ipari szintézisének kidolgozója. A Magyar Feltalálók Egyesületének elnöke. Több tudományos folyóirat szerkesztőbizottságának tagja. 340 közlemény, 250 szabadalom szerzője, társszerzője.

Főbb kutatási területe: a természetes anyagok szintézise.



Bevezetés

Királis:

a tükörképükkel fedésbe nem hozható tárgyak (molekulák) jelzője.

Akirális:

olyan tárgyak (molekulák) jelzője, amelyek fedésbe hozhatók tükörképükkel.

A 2001. évi kémiai Nobel-díjat a Svéd Királyi Akadémia két részre osztotta. A díj egyik felét K. Barry Sharpless amerikai professzor kapta. Másik felén William S. Knowles amerikai és Ryoji Noyori japán kutató osztozott. Mindhármukat a **királis** szintézisek területén végzett munkájukért jutalmazták. Az a tény, hogy viszonylag ritka kivételként ipari kutató is részesült a világ legnagyobb presztízsű tudományos kitüntetésében, a terület rendkívüli tudományos és technikai fontosságára utal. Miben is áll e három tudós munkájának kiemelkedő jelentősége?

Tisztázzuk mindenekelőtt a *kiralitás* fogalmát. Maga a kifejezés a görög *kheir* – azaz kéz – szóból származik. A bal kezünk és a jobb kezünk úgy viszonylik egymáshoz, mint a kép a tükörképéhez, a jobb kesztyűnket nem tudjuk felhúzni a bal kezünkre és megfordítva. Az ilyen tárgyakat vagy molekulákat nevezzük királisnak. Reggelenként, amikor a fürdőszobánkban beledézünk a tükörbe, és onnan egy rendkívül szimpatikus, megnyerő arc tekint vissza ránk, azt látjuk, hogy amíg én a jobb kezemmel fésülködöm vagy borotválkozom, a tükörképem ugyanezt a bal kezével teszi. Önmagamat látom a tükörben, de mégsem vagyok azonos a tükörképemmel. A bal és a jobb kéz viszonyát, a kiralitást csodálatosan adta vissza Michelangelo a Sixtus-kápolna teremtést szimbolizáló freskóján: a 16. században, az érett reneszánsz stílusában festett mennyezetképen az Úr és Ádám ellentétes keze ér össze.

A teremtés. Michelangelo freskója (részlet), 1508–1512



Vannak azonban olyan tárgyak is – mint például a gömb vagy a kocka –, amelyeknek a tükörképe nem különbözik magától a tárgytól, vele fedésbe hozható. Az ilyen tárgyakat vagy molekulákat **akirálisnak** nevezzük. A két csoportot – a királis és az akirális tárgyak csoportját – *szimmetriatulajdonságaik* különböztetik meg egymástól.

Az élőlényeket felépítő szerves molekulák túlnyomórészt királisak. Minden fehérje, az őket alkotó aminosavak, a cukrok, a DNS, az enzimek, mind-mind királisak. A királis molekulák tehát kétféle alakban létezhetnek, úgy mint kép



Amikor a gyógyszermolekula tükörbe néz

és a vele fedésbe nem hozható tükörképe. Ez a kép és tükörképe teljesen azonos energiával rendelkezik, minden tulajdonságában megegyezik, egyetlenegy kivétellel, az egyik a **poláros fény** síkját jobbra, a másik pedig balra forgatja, de a forgatás abszolút értéke megint csak teljesen azonos. A természetben – eddig nem teljesen megértett okból – majdnem kizárólag csak az egyik forma fordul elő. Erre tudat alatt Michelangelo is ráértett, hiszen a Teremtő egyik kezét kinyújtva mintegy saját tükörképeként alkotja meg Ádámot.

A különböző anyagok biológiai hatása nagymértékben függ attól, hogy az élő testbe a képet vagy a tükörképet visszük-e be. Így például a limonén nevű természetes szerves anyag citromízű és -illatú, tükörképe pedig narancsillatú. Azonban ennél sokkal fontosabb biológiai hatáskülönbségek is felléphetnek. Az, hogy királis gyógyszereinket a jótékony hatású térformában visszük-e be a szervezetbe, adott esetben élet vagy halál kérdése is lehet.

A fenti ábra jól illusztrálja a helyzetet. A kép lehet egy helyes, kicsi, barátságos cica, ugyanakkor előfordulhat, hogy a tükörkép maga a szörnyeteg. Régebben a gyógyszergyártók nem törődtek azzal, hogy valamely királis gyógyhatású molekulát kép és tükörkép 1:1 arányú keverékeként hozzák forgalomba – úgy, ahogy az a szintézis eredményeként képződik –, habár tudatában voltak annak, hogy ezek biológiai hatása eltérő lehet. Az 1950-es években egy német gyógyszergyár Contergan (hatóanyaga: thalidomid) néven kitűnő nyugtató hatású gyógyszert kezdett forgalmazni. Ha ezt az egyébként hatékony szert terhes nők szedték, akkor előfordult, hogy testileg fogyatékos gyermekeket szültek, akik azonban szellemileg teljesen egészségesek voltak. Akkoriban még nem volt kötelező a forgalomba hozatal előtt a gyógyszerek úgynevezett **teratogén** (vagyis vemhes állatokon történő) vizsgálata. A gyógyszert természetesen azonnal betiltották. A további alapos vizsgálatok kiderítették, hogy ezért a tragikus hatásért a tükörképi párból csak az egyik forma volt felelős, a másik forma teljesen ártalmatlan a magzatra nézve, ráadásul ez az utóbbi forma a tényleges nyugtató hatás hordozója. Ha tehát a két formát előzőleg elválasztották és külön-külön

Poláros fény:

olyan fénysugár, amelynek rezgése nem minden lehetséges, hanem csak valamely kitüntetett síkban történik. Az ilyen fényhullámokat polarizáltak (polárosnak) nevezzük.

Teratogén hatás:

magzati fejlődési rendellenességet okozó hatás.



**Aszimmetrikus szintézis,
sztereoselektív szintézis,
sztereoselektivitás:**

egyik sztereoizomer előnyösebb képződése valamelyik másikkal szemben.

Izomerek:

azok a molekulák, amelyek azonos típusú és azonos számú atomot tartalmaznak, de struktúrájuk különböző.

**Sztereoizomerek,
térizomerek:**

olyan izomerek, amelyeknek szerkezete azonos, de atomjaik térbeli elrendeződése eltérő.

Konfiguráció:

atomok olyan térbeli elrendeződése, amelynek alapján a sztereoizomerek megkülönböztethetők egymástól.

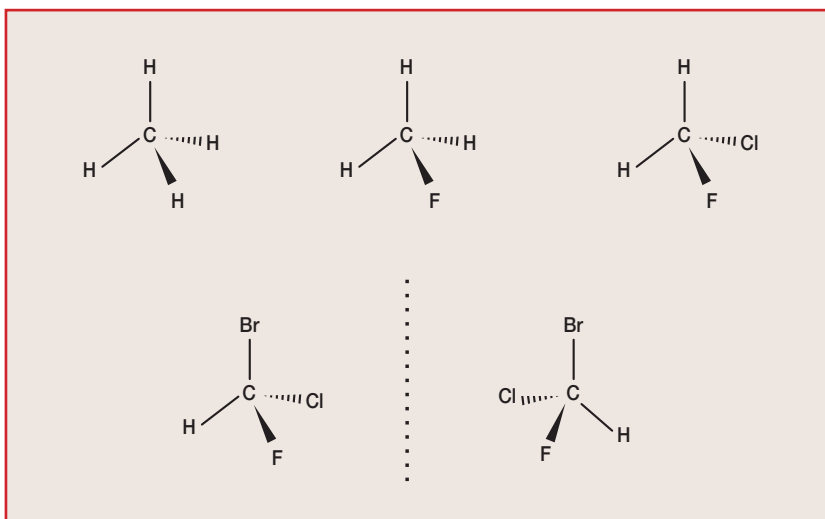
vizsgálták volna, akkor a tragédia valószínűleg nem következett volna be, és a szer is hatékonyabb lett volna.

Ez a tapasztalat forradalmi változást idézett elő a gyógyszeriparban. Ma már a királis molekulákat minden esetben szét kell választani a képre és a tükröképre, és külön-külön kell vizsgálni őket. Csak a hatékony formát szabad forgalomba hozni, és ha valaki a keverékről mutatja ki a jótékony hatást, akkor is mindkét elválasztott izomerrel az összes biológiai vizsgálatot végig kell csinálni, ami persze iszonyatos többletköltséget jelent. Miután a királis gyógyszerek piaca évi százmilliárd dollár körüli forgalmi értéket képvisel, a szintetikus szerves kémia egyik legidősebb feladata olyan gyártási módszerek kidolgozása, amelyek alkalmazása során a hasznos térszerkezetű molekula minél nagyobb arányban keletkezik, és az esetleg mégis képződő haszontalan termék pedig visszaforgatható hasznos izomerré, így azt sem kell eldobni.

Aki olvasta Déry Tibor *Felelet* című könyvét, az bizonyára emlékszik arra az epizódra, amelyben a főhősnek, Farkas Zénó professzornak feltesznek egy érdekes kérdést. Farkas Zénót Déry az én valamikori professzoromról, Zemplén Gézáról mintázta, aki a műegyetemi szerves kémiai tanszék egykori megalapítója volt. A kérdés így hangzott: mi volna ma a szerves kémia legalapvetőbb kutatási feladata? Zemplén, illetve Farkas válasza szerint az **aszimmetrikus szintézis**, vagyis olyan mesterséges előállítási módszer, amelynek során csakis a kívánt kép vagy tükrökép keletkezik. Az eltelt fél évszázadban ez megvalósult, ma már tudunk ilyen szintéziseket kidolgozni.

Ahhoz, hogy továbblépjünk, meg kell ismerkednünk a sztereoizoméria vagy más szóval a térizoméria fogalmával. **Izomereknek** nevezzük azokat a molekulákat, amelyek azonos típusú és azonos számú atomot tartalmaznak, de struktúrájuk különböző. Amennyiben a különbség az atomok térbeli elrendeződésében mutatkozik meg, akkor beszélünk **sztereoizomerekről**. Az általunk ismert élet nem képzelhető el szénatomok részvétele nélkül. A szénatom általában négy vegyértékű, és kötése egy képzeletbeli tetraéder csúcsai felé mutatnak. Az alábbi ábrán látjuk az egyik legegyszerűbb szénvegyületnek, a metánnak és annak különböző halogénatomokkal (fluorral, klórral, brómmal) helyettesített származékainak képletét. Ezek közül csakis a négy

Metán és helyettesített származékai



különböző helyettesítőt tartalmazó fluór-klór-bróm-metán a királis, vagyis ez létezik különböző sztereoizomer formában, a másik három a tükörképével azonos, azzal fedésbe hozható akirális molekula. Síkban nagyon nehéz a tér szerkezetet érzékeltetni. Ahogy Babits Mihály írja *Mozgófénykép* című versében a moziról: „Képköre fénylik a sik lepedőn.” Ezért a térbeli modelleken a mondottak jobban láthatók. Az egy, kettő vagy három különböző atomot tartalmazó metánszármazékok mind akirálisak, fedésbe hozhatók tükörképükkel. A négy különböző helyettesítőt tartalmazó szénatom esetén egy alapvető, misztikus változás következik be, hirtelen kétféle alakban létező molekula jön létre – úgynevezett **kiralitáscentrum** alakul ki. Kissé egyszerűsítve a definíciót, azt mondhatjuk, hogy valamely molekulában található kiralitáscentrumok (vagyis olyan szénatomok, amelyek mind a négy vegyértékükkel különböző atomokhoz vagy atomcsoportokhoz kapcsolódnak) száma megszabja a lehetséges sztereoizomerek számát. Ha n számú kiralitáscentrum van egy molekulában, akkor a lehetséges sztereoizomerek száma 2^n .

Kiralitáscentrum (aszimmetriacentrum): tetraéderez struktúrákban az a központi atom, amelyhez négy különböző helyettesítő kapcsolódik.

Királis gyógyszerek

A bevezetés után térjünk át a királis szerkezetű *gyógyhatású természetes szerves anyagok* megtárgyalására. Ezek körében igen sok olyan struktúra található, amelyekben a lehetséges sztereoizomerek száma nagy, ezért szintézisük során különleges eljárásokat kell alkalmazni. A továbbiakban példaként olyan vegyületeket említek, amelyekkel mi magunk is foglalkoztunk a Budapesti Műszaki Egyetemen vagy az MTA Kutatóközpontjában.

A kígyógyökér

Az indiai kígyógyökér (*Rauwolfia serpentina*) főzete régi idők óta használatos a népi gyógyászatban. Az egyik svájci gyógyszergyár kutatóinak az 1950-es években sikerült a főzetből izolálni és gyógyszerre fejleszteni egy



Indiai kígyógyökér
(*Rauwolfia serpentina*)



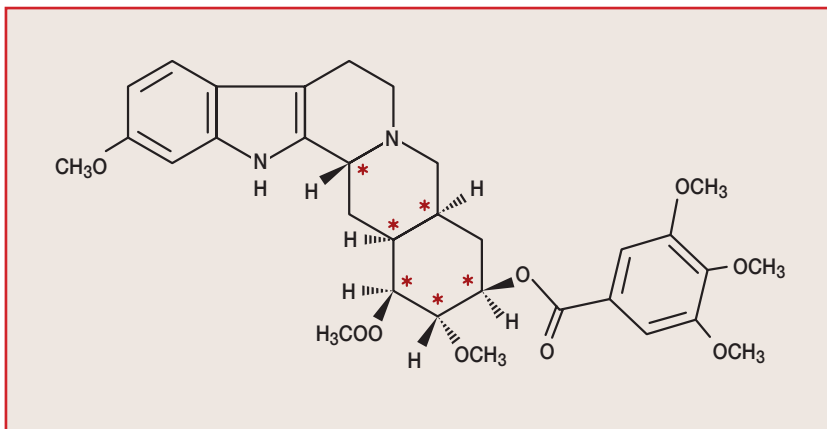
Alkaloidok:

bázisos kémhatású, élő szervezetek által termelt anyagok.

úgynevezett **alkaloidát**, a *reszerpint*, amely az első igazán hatékony vérnyomáscsökkentő volt a gyógyszerpiacon. Az anyagi siker is óriási volt.

Ne tessék megijedni az érthetetlenül bonyolultnak tűnő alábbi képlet láttán. Itt csak azt szeretném bemutatni, hogy a csillaggal jelölt helyek a kiralitáscentrumok, vagyis azok a szénatomok, amelyek négy különböző csoporthoz kapcsolódnak. Hat ilyen szénatomot látunk, vagyis a lehetséges sztereoizomerek száma 2^6 , azaz 64, és ezek közül csak az egyik sztereoizomer a kedvező hatás hordozója. Jogosan vetődhet fel a kérdés: miért kellett nagy fáradsággal tisztán izolálni a kristályos alkaloidot? Nem lett volna egyszerűbb továbbra is olcsón teát főzni a kigyógyókérből, és ezt a teát itatni a magas vérnyomásban szenvedő beteggel, ahogy ezt az indiai népi gyógyászok javasolták évszázadokon keresztül? (Bár nekik még fogalmuk sem lehetett arról, hogy mi is az a magas vérnyomás.) A válasz egyértelmű: nem. Először is azért, mert a reszerpin rendkívül erősen ható anyag, a kezeléshez sokszor elegendő napi 0,1 milligramm a felnőtt embernél. Ennél néhányszor nagyobb adag már súlyos mellékhatásokat (például depressziót) idézhet elő. A növény alkaloidtartalma viszont erősen függ az évszaktól, az időjárástól, a növény életkorától stb. Ezen túlmenően a főzetben a reszerpinen kívül még mintegy hatvan alkaloid található, amelyeknek eltérő biológiai hatásai vannak. A tea tehát hol gyógyít, hol mérgezik, a szerencsétől függően.

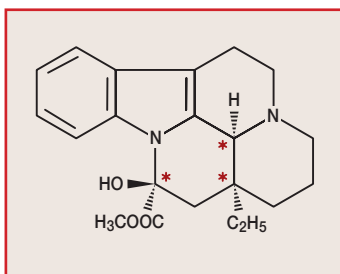
A reszerpin szerkezete



Természetesen vannak esetek, ahol a hatóanyag nem ennyire erős, és így nyugodtan fogyaszthatjuk a gyógynövény teáját (például kamillateát, hársfateát). A tudomány dönti el, hogy melyik esetben mi a helyes alkalmazás.

A télizöld meténg

A földrészünkön igen elterjedt, kedves kis lila virágot hozó növény, a télizöld meténg (*Vinca minor*) tartalmazza a *vinkamín* nevű alkaloidot, amelyet nagyobb mennyiségben először Szász Kálmán és munkatársai, a Richter Rt. kutatói izoláltak. Erről az anyagról rövidesen kiderült, hogy javítja az agyi funkciókat, így hamarosan gyógyszer lett belőle. Ennek következtében égetően sürgős, gyorsan megoldandó feladattá vált a hatóanyag nagyobb mennyiségben történő gyártása.



A vinkamin szerkezete

Télizöld meténg (*Vinca minor*)

Kézenfekvő megoldásként kínálkozott a növény nagyüzemi táblákon történő termesztése, és az így kapott nyersanyag gyári feldolgozása. Hamarosan kiderült azonban, hogy a télizöld meténg, akármennyire is elterjedt Európában, csak az árnyas helyeket kedveli, napsütötte nagy táblákon nem termesztethető. Nem maradt más hátra, mint szintetikus gyártásának megoldása.

Három csillagozott kiralitáscentrumot látunk a molekulában, tehát 2^3 , azaz 8 sztereoizomerrel kell számolnunk, amelyek közül csak az egyik hatásos. A gyár mérnökeivel együttműködve sikerült az aszimmetrikus szintézis problémáját megoldanunk, és így a gyártást a növényi forrástól függetleníteni. A gyár kutatói a vinkaminből további származékokat állítottak elő, amelyek közül az egyik nagy sikerrel került forgalomba, nemzetközi szabad (valamely, a gyártó által nem védett) neve vinpocetin.

Az agya történő felszívódást, vagyis a vegyületnek az úgynevezett vér–agy gáton való áthaladási képességét a PET (pozitronemissziós tomográfia) módszer segítségével lehetett igazolni. Ennek lényege, hogy az anyagot megfelelő izotóppal jelöljük, és így követjük útját az élő szervezetben.

A kaliforniai óriás tűlevelű

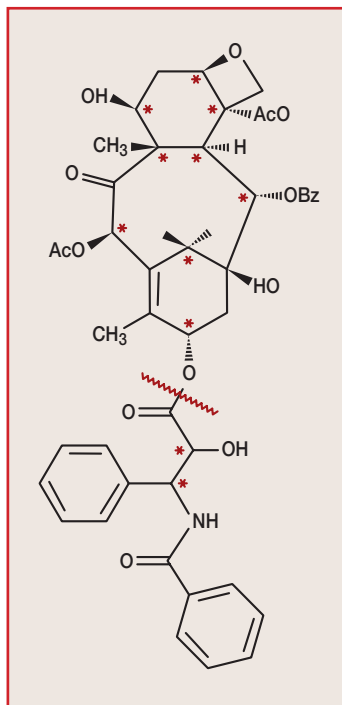
A következő történet a *taxol* nevű hatóanyagról szól. A Kaliforniában élő óriás tűlevelű fának, a *Taxus brevifoliának* a kérgéből izoláltak nagyon kis mennyiségben egy anyagot, a taxolt, amelyről kiderült, hogy igen hatékony rákgyógyszer, különösen a petefészekrák esetében. A kutatók ekkor rendkívül kínzó morális problémába ütköztek. Kik kapják az igen limitált mennyiségben rendelkezésre álló gyógyszert? Netán a leggazdagabbak, akik jól meg tudják fizetni ezt a drága gyógyszert? A legjobban rászoruló betegek? Ha igen, ki döntheti el azt, hogy ki a legjobban rászoruló beteg? Honnan vegyünk több taxolt? Hántsuk le sok-sok kaliforniai

Kaliforniai óriás tűlevelű (*Taxus brevifolia*)



óriásfa kérgét? Hiszen akkor a fák elpusztulnak és csak több száz év alatt nőnek meg ismét! Meg vagyok győződve arról, hogy közülünk nagyon kevesen vállalkoznának a döntőbíró szerepére. *Wer die Wahl hat, hat die Qual* – mondja a német közmondás, vagyis aki a választás lehetősége, azé a gyötrelme is.

Tiszafa (*Taxus baccata*)



A taxol szerkezete



A taxolhiányt véglegesen nem a moralistáknak, hanem a szerves kémikusoknak kellett megoldaniuk. A vizsgálatok kiderítették, hogy a taxolmolekula egy része viszonylag nagy mennyiségben fordul elő a tiszafa (*Taxus baccata*) leveleiben. Ez a növény világszerte, így hazánkban is megtalálható, jól természetű és levelei arathatók a fa sérelme nélkül. A begyűjtés olyan, mintha gyümölcsöt szednénk. A szerves kémikus feladata az volt, hogy a tiszafából kapott anyagból hiányzó részt, a királis oldalláncot aszimmetrikus szintézissel állítsa elő, és ragassza hozzá a bőségesen rendelkezésre álló molekulához, így jutva el magához a taxolhoz. *Happy ending* – hála a szintetikus kémiának.

A háromcsíkú nyílméregbéka

A következő történet egy békáról szól. Amerikai kutatók nemrégiben egy dél-amerikai őserdőkben élő kis béka, az *Epipedobates tricolor* bőréből izoláltak roppant kis mennyiségben egy alkaloidot, amelyet *epibatidin*nek neveztek el. Jellemző a kémia és a biológia mai fejlettségi szintjére, hogy az ötszáz békából izolált 0,5 milligramm anyag szerkezetét képesek voltak felderíteni, és azt is meg tudták állapítani, hogy az anyag a morfinnál mintegy hatszázszor erősebb fájdalomcsillapító, és nem a morfinreceptoron hat. A farmakológusok körében hosszú ideig dogmaként szerepelt az a tétel, amely szerint az erős fájdalomcsillapítók (például a morfin, a heroin) könnyen függőséget okoznak. Ezek az anyagok az úgynevezett morfinreceptorokon hatnak, vagyis nem létezik olyan erős fájdalomcsillapító, amely ne váltana ki függőséget. Az epibatidin erős, de függőséget feltehetően nem okozó hatása tehát igen nagy figyelmet keltett.

Az alaposabb biológiai vizsgálatokhoz viszont nagyobb mennyiségű anyagra van szükség. Képzeljük el például, hogy 5 gramm epibatidin kinyeréséhez ötmillió békát kellene összegyűjteni és elpusztítani, ami közel lehetetlen és igen kegyetlen feladat lenne. Szóba jöhetne még a béka tenyésztése farmokon. A fogságban azonban a béka hamarosan megszünteti az epibatidin termelését, mivel erre a bőrében lévő mérgező anyagra védekezés céljából van szüksége, a farmokon viszont nincsen ellenség. „Akkor minek strapáljam magam a mérgező anyagra?” – gondolja magában teljesen logikusan a béka.



Háromcsíkú nyílméregbéka
(*Epipedobates tricolor*)

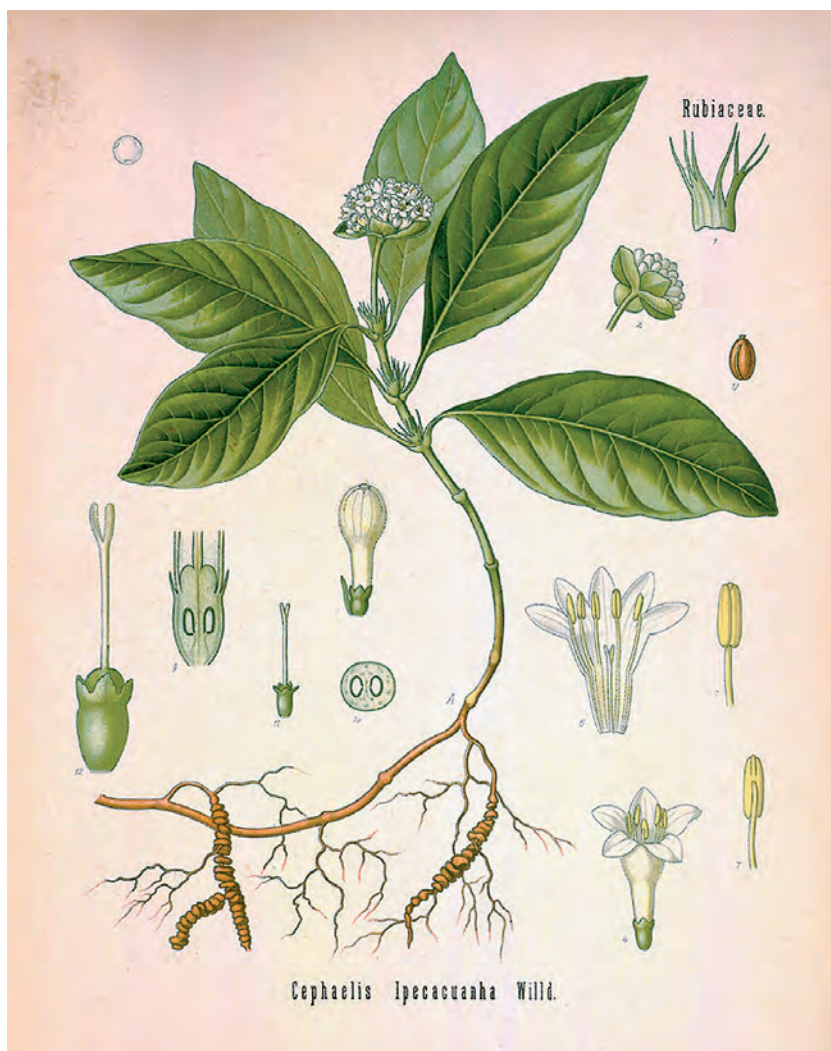
Megint csak egyetlen út marad, az epibatidin teljes szintézise. A négy lehetséges sztereoiszomer közül a kívánatos térszerkezetű molekulát nekünk sikerült először sztereoselektív módon szintetizálni, és így elhárult az akadály az alaposabb vizsgálatok elvégzése előtt, mert tetszés szerinti mennyiség áll rendelkezésre az anyagból anélkül, hogy egyetlenegy békát is el kellene pusztítani. A szintetikus szerves kémia tehát a leginkább környezetbarát tudományok egyike. A teljes szintézisre azért is szükség van, mert az epibatidin a fájdalom csillapítása mellett elég toxikus, így a gyógyító és a mérgező hatás közötti adag megválasztására szűk a lehetőség. A szintézis lehetővé teszi olyan további származékok előállítását, amelyekről az említett különbség növelése remélhető. Gondoljunk csak az antibiotikumokra. A penicillin például elég gyorsan elvesztette hatékonyságát számos mikrobával szemben, mivel azok „hozzászoktak”. Így az alapmolekulát szintézissel kellett folyamatosan módosítani, hogy ismét erős hatású anyagokhoz jussunk. A szintézisnek ez az aspektusa is rendkívül fontos a gyógyszerkémia tudományában.

A hánytatógyökér

Ha már a dél-amerikai őserdőkben járunk, említsük meg az ott termő *Ipecacuanha* növényt, amelyet az indiánok használnak ősidők óta **panáceként**, vagyis mindent gyógyító általános gyógyszerként. Amerika kolonizálása után a növény főzetének használata a francia királyi udvarban és

Panácea:

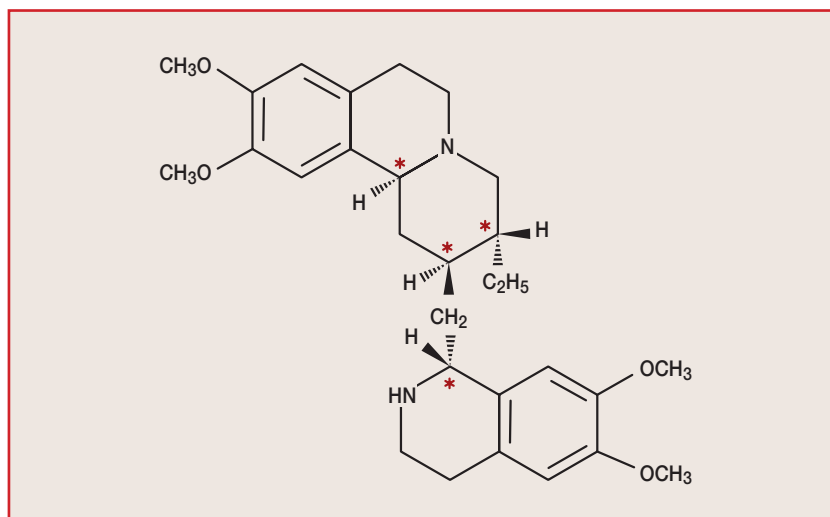
mindent gyógyító, általános gyógyszer.



Hánytatógökér
(*Cephaelis Ipecacuanha*)

onnan kiindulva egész Európában is elterjedt. A 19. század végén Angliában jöttek rá, hogy a növényi kivonat az **amóbiás megbetegedések** (gyomorfekély, májfekély) specifikus gyógyszere. Ennek a felismerésnek külö-

Az emetin szerkezete



nösen a gyarmatokon volt hatalmas jelentősége, hiszen az ott elterjedt amőbás megbetegedések sokszor voltak gyógyíthatatlanok és halálosak. Nemso-kára izolálták is tisztán a fő hatóanyagot, az *emetint*.

Az alkaloid pontos szerkezetét a négy kiralitáscentrum térszerkezetével együtt csak a 20. század második felében tisztázták. A csillagjelek alapján látható, hogy a sztereoizomerek száma 2^4 , azaz 16. Ekkor indulhattak meg a szintézisre irányuló munkák, amelybe mi is bekapcsolódtunk, és sztereo-szelektív eljárásunk alapján az egyik magyar gyógyszergyár el is indította az emetin gyártását.

Amőbás megbetegedések:

amőbák által okozott megbetegedések.

Juvenilhormonok:

olyan hormonok, amelyek a rovar szervezetét fiatalkori állapotában igyekeznek megtartani.

Feromonok:

egy faj egy példánya által kibocsátott olyan anyagok, amelyeket ugyanezen faj másik példánya érzékel, és azt valamilyen sajátos (viselkedési, fiziológiás) válasza készíti.

Juvenilhormonok és feromonok

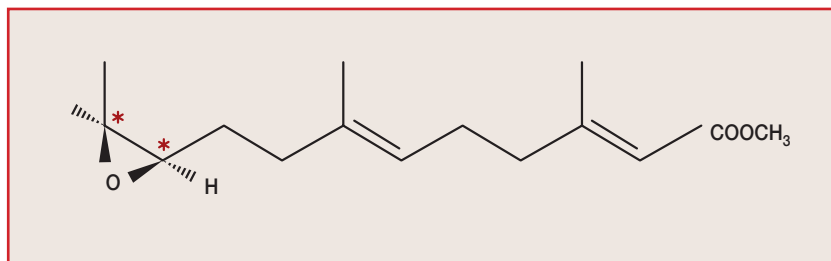
Térjünk át az élőlények egy másik csoportjára, a rovarokra. Népszerűségük szabályozása bizonyos esetekben alapvető egészségügyi kérdés is. Gondoljunk például a tetvekre: a tetűirtást szolgáló anyagokat ugyancsak nevezhetjük tágabb értelemben gyógyszereknek.

A juvenilhormonok

Érdekes megfigyeléseket tehetünk a rovarok életmódja és az azt szabályozó molekulák térszerkezete, valamint biológiai hatása közötti összefüggéseket vizsgálva. A légy fejlődési ciklusában például nagy szerepet játszanak a **juvenilhormonok**, ezek szabályozzák azt, hogy mennyi ideig van az egyedfejlődés során a nyű ivaréretlen állapotban, és mikor lesz ivarérett. Miután a kutatók felderítették a királis juvenilhormonok szerkezetét, lehetővé vált szintézisük. Ennek ismeretében megvalósítható például a légymentes tehenistálló. Amennyiben juvenilhormont adunk a tehének táplálékába, mondjuk a nyalósóba, az jórészt változatlanul halad át a bélrendszeren és ürül ki a szarvasmarha testéből a trágyába. A legyek rendszerint a trágyába rakják petéiket, azok fejlődni kezdenek, de sohasem lesz belőlük ivarérett egyed, hiszen a jelen lévő juvenilhormon ezt nem engedi meg.

A feromonok

A rovarok életében ugyancsak nagy szerepet játszanak a **feromonok**. Ezek az illékony anyagok mint információhordozók – a látáson, halláson túlmenő – igen érzékeny kommunikációt tesznek lehetővé a szaglás segítségével.



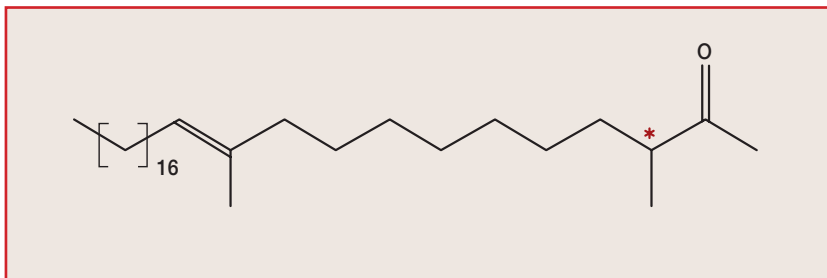
Juvenilhormon III

**DDT:**

Diklór-difenil-triklórmetilmetán, más néven 1,1,1-triklór-2,2-bisz(4-klórfenil)etán. A második világháborúban a súlyos betegségeket (például pestis, tífusz, malária stb.) terjesztő rovarok ellen alkalmazott rovarirtó szer, amelyet a későbbiekben a kolorádóbogár elleni küzdelemben is használtak.

Többféle feromon létezik (például riasztó, nyomjelző), de a mi szempontunkból a szexferomonok a legfontosabbak, amelyek révén a nőstény és hím egyedek egymásra találhatnak szaporodás céljából.

Az emberiség régóta folytat küzdelmet a rovarvilággal, hogy megóvja tőlük nagy fáradsággal megtermelt mezőgazdasági terményeit. A világon mintegy hárommillió rovarfajta él. Az egy időben élő rovarnépesség száma egybillióra tehető. A rovarfajta száma akkora, mint az állati és növényi fajták száma összesen. A hárommillió rovarfajta 99,9 százaléka ártalmatlan, illetve hasznos az ember szempontjából. A fennmaradó 0,1 százalék (körülbelül háromezer fajta rovar) kártékony, ellenük védekezniük kell. A klasszikus rovarirtó szerek (például a **DDT**) hátrányai ma már közismertek. Válogatás nélkül irtják a hasznos méheket éppúgy, mint a káros ízeltlábúakat, nehezen bomlanak le a természetben, és így a táplálékláncon keresztül bekerülnek a magasabb rendű állatok és az ember szervezetébe is. Lassan rezisztencia alakul ki a rovarokban velük szemben, és így egyre nagyobb adagok alkalmazására van szükség irtásukhoz, ezáltal fokozottan szennyezzük a környezetet.



Német csótány (*Blattella germanica*) szexferomonja

A korszerű növényvédelem azt a célt tűzte maga elé, hogy a mérgező vegyi anyagok felhasználását csökkenteni kell, ezért a rovarkárttevők elleni küzdelemben is előtérbe került a biológiailag hatásos természetes szerves anyagok kutatása. A szexferomonok fajspecifikusak, tehát célzottan lehet velük irtani valamely kártékony fajt, ugyanakkor csak kontrollálják az érintett faj populációját, és sohasem irtják ki teljes egészében. A szexferomonok többnyire érzékeny anyagok, és a természetben néhány hét alatt elbomlanak, nem szennyeznek a környezetünket. A nőstények szexferomonjai még néhány kilométerrel is vonzzák a hímeket. Ha csapdában helyezünk el a vonzó anyagot, akkor a hímek beleesnek és nem tudják elérni a nőstényt. Ilyen feromoncsapdák már kaphatók a kereskedelemben. Alkalmazásuk azt is lehetővé teszi, hogy meghatározzuk valamely terület fertőzöttségi fokát, így az esetlegesen használt klasszikus növényvédő szerekből is sokkal kevesebb kell, mivel azok mennyiségét a tényleges rovorszámhoz igazíthatjuk, csökkentve ezzel a környezeti terhelést.

Hogyan lehet a nagyszámú rovarfajnak egyedi feromonja? Úgy, hogy egyes rovaroknál csakis a különböző, például sztereoizomer feromonok meghatározott keveréke hatásos, az egyes vegyületek nem. Svédországban évekkel ezelőtt egy rovarfajta támadta meg a hatalmas erdősegeket és óriási

pusztítást végzett. Az egyetlen sikeres megoldásnak az bizonyult, hogy a megfelelő feromont tartalmazó csapdák millióit helyezték ki. Ez a technika viszonylag rövid időn belül megoldotta a problémát, az erdők ismét egészségesek, jól fejlődő növényközösségekké alakultak.

A feromonok nagy része is királis. Mivel igen-igen kis mennyiségben képződnek, ezért gyakorlati felhasználásukhoz ismét csak a szintetikus szerves kémikusok szükségesek, akik nagyobb tételben tudnak feromonokat előállítani, részben megint csak sztereoszelektív szintézissel. Az anyagok hatékonyságát lehet például a célzott lepke érzékelő antennáinak felhasználásával mérni. 2004-ben az amerikai Richard Axel és Linda B. Buck az orvosi Nobel-díjat az illatreceptorokkal kapcsolatos felfedezéséért kapta meg. Tematikánk tehát Nobel-díjtól Nobel-díjig ível.

Előadásom elején egy reneszánsz festményt használtam fel a kiralítás illusztrációjaként. A befejezéshez közeledve szeretném a modern művészetből merítve Auguste Rodin *A katedrális* című alkotását bemutatni, amelynek tárgya ugyancsak a kezek találkozása. Itt azonban – szemben Michelangelo festményével – két jobb kéz találkozik egymással, mint amikor kezet fogunk búcsúzáskor. Szimbolizálja ez egyúttal az előadó és a hallgatóság búcsúzását is.



A katedrális. Auguste Rodin alkotása, 1908



Ajánlott irodalom

Lempert Károly: Szerves kémia. Bp.: Műszaki K., 1976.

Nógrádi, Mihály: Stereoselective Synthesis. Basel: VCH, 1995.

Novák Lajos – Nyitrai József: Szerves kémia. Bp.: Műegyetemi K., 1998.

Poppe, László – Novák, Lajos: Selective Biocatalysis. Basel: VCH, 1992.

Rédeiné Sarkadi Éva – Simonidesz Vilmos: Rovarhormonok és feromonok kémiája. In: A kémia újabb eredményei. Bp.: Akadémiai K., 54. köt., 1982: 129–333.

Simonyi Miklós: Nobel-díj a királis katalízisért. *Természet Világa*, 133 (2002): 59–60.

Szántay Csaba: Aszimmetrikus szintézisek. *Természet Világa*, 133 (2002): 167.

Szántay Csaba: Rezolválás, királis szintézis, vagy mi a jó megoldás? *Magyar Kémikusok Lapja*, 45 (2000): 435.